



(19) SU<sup>(11)</sup> 1 690 368<sup>(13)</sup> A1  
(51) МПК<sup>6</sup> C 08 G 69/10

ГОСУДАРСТВЕННЫЙ КОМИТЕТ ПО  
ДЕЛАМ ИЗОБРЕТЕНИЙ И ОТКРЫТИЙ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К АВТОРСКОМУ СВИДЕТЕЛЬСТВУ  
СССР

(21), (22) Заявка: 4757924/05, 20.07.1989

(46) Дата публикации: 20.08.1995

(56) Ссылки: Платэ Н.А. и др. Физиологически активные полимеры. М.: Химия, 1986. Авторское свидетельство СССР N 770104, кл. C 08G 69/08, 1979. Авторское свидетельство СССР N 1469826, кл. C 08G 69/10, 1986.

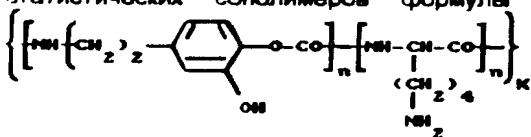
(71) Заявитель:  
Институт высокомолекулярных соединений АН СССР,  
Ленинградский научно-исследовательский институт кардиологии,  
Институт эволюционной физиологии им.И.М.Сеченова

(72) Изобретатель: Власов Г.П.,  
Надождина Л.Б., Харина М.А., Андреева Е.Н., Сыренский А.В., Рубанова Н.С., Манкаускене Н.В., Балашов Н.В., Добрынин А.А.

(54) СТАТИСТИЧЕСКИЕ СОПОЛИМЕРЫ В КАЧЕСТВЕ НИЗКОТОКСИЧНЫХ ВЕЩЕСТВ, ОБЛАДАЮЩИХ ПРОЛОНГИРОВАННЫМ ГИПОТЕНЗИВНЫМ ДЕЙСТВИЕМ, И СПОСОБ ИХ ПОЛУЧЕНИЯ

(57)

Изобретение относится к высокомолекулярным соединениям, конкретно к статистическим сополимерам на основе L-лизина и дофамина, и способам их получения, которые могут быть использованы в биохимической практике в качестве низкотоксичных веществ, обладающих пролонгированным гипотензивным действием. Изобретение позволяет снизить токсичность при сохранении пролонгированного гипотензивного эффекта за счет синтеза статистических сополимеров формулы



с мол.м. 2000-6500, где m:n 1:1-1:3, и способа их получения взаимодействием в органическом растворителе N-карбоксиангидрида- $\Sigma$ -Z-L-лизина с карбонатом дофамина, взятых в мольном соотношении 1:1-3:1, в присутствии эквимольного карбонату дофамина количества триэтиламина с последующей обработкой продуктов реакции 40-80 н. раствором HBr в ледяной уксусной кислоте при комнатной температуре в течение суток. Согласно изобретению предлагаемые сополимеры характеризуются ЛД<sub>50</sub> равной 37-140 мг/кг, и при дозе 2-5 мг/кг снижают артериальное давление на 21-46% при продолжительности гипотензивного действия 70-240 мин. 2 с.п. ф-лы, 3 табл.

BEST AVAILABLE COPY

Inventors: Moses Rodríguez and Dare Ure  
Serial No.: 10/776,442  
Filed: February 10, 2004  
Exhibit 11

SU 1 690 368 A1

SU 1 690 368 A1



(19) **SU** <sup>(11)</sup> **1 690 368** <sup>(13)</sup> **A1**  
 (51) Int. Cl.<sup>6</sup> **C 08 G 69/10**

STATE COMMITTEE  
 FOR INVENTIONS AND DISCOVERIES

(12) **ABSTRACT OF INVENTION**

(21), (22) Application: 4757924/05, 20.07.1989

(46) Date of publication: 20.08.1995

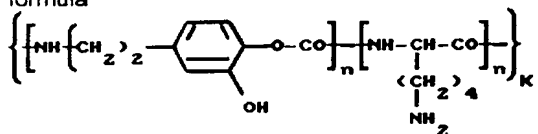
(71) Applicant:  
 Institut vysokomolekuljarnykh soedinenij AN  
 SSSR,  
 Leningradskij nauchno-issledovatel'skij  
 institut kardiologii,  
 Institut ehvoljutsionnoj fiziologii im.I.M.Sechenova

(72) Inventor: Vlasov G.P.,  
 Nadezhkina L.B., Kharina M.A., Andreeva  
 E.N., Syrenskij A.V., Rubanova  
 N.S., Mankauskene N.V., Balashov  
 N.V., Dobrynin A.A.

(54) **STATISTIC COPOLYMERS AS LOW TOXIC COMPOUNDS HAVING PROLONGED HYPOTENSIVE ACTION AND METHOD FOR THEIR PRODUCTION**

(57) Abstract:

FIELD: high molecular weight compounds.  
 SUBSTANCE: desired copolymers having formula



where m:n=1:1-1:3 are prepared by reaction of N-carboxyanhydride-Σ-Z-L-lysine with

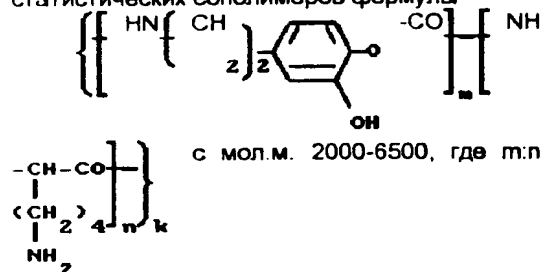
carbonate of dihydroxyphenyl alanine at molar ratio 1:1-3:1. The process is carried out in the presence of triethylamine, its quantity being equimolar to quantity of carbonate of dihydroxyphenyl alanine. Then products of reaction are treated by 4.0-6.0 N solution of HBr, the process takes place in glacial acetic acid within day at room temperature. LD<sub>50</sub> of desired copolymers is 37-140 mg/kg at dose 2-5 mg/kg. EFFECT: decreases toxicity of product. 3 cl, 3 tbl

SU 1 690 368 A1

SU 1 690 368 A1

высокомолекулярным соединениям, конкретно к статистическим сополимерам на основе L-лизина и дофамина, и способам их получения, которые могут быть использованы в биохимической практике в качестве низкотоксичных веществ, обладающих пролонгированным гипотензивным действием.

Целью изобретения является синтез статистических сополимеров формулы



1:1 1:3, способных применяться в качестве низкотоксичных веществ, обладающих пролонгированным гипотензивным действием, и способ получения таких статистических сополимеров.

**П р и м е р 1.** 0,87 г (0,0027 моль) N-карбоксиангидрида  $\Sigma$ -Z-L-лизина растворяют в 8 мл безводного диоксана. К раствору добавляют 0,62 г (0,0027 моль) раствора карбоната дофамина в 17 мл сухого диметилформамида, содержащего 0,38 г (0,0027 моль) триэтиламина.

Смесь оставляют на сутки при комнатной температуре, затем отфильтровывают хлоридат триэтиламина.

Фильтрат выливают в 200 мл сухого эфира. Выпавшее масло трижды переосаждают из метанольного раствора в эфир. Выход сырого продукта 1,32 (98%).

Сырой продукт фракционируют на колонке (30,4 см<sup>2</sup>), заполненной сефадексом ЛШ-60, в растворе диметилформамида. В результате фракционирования отделяют гомополимер L-лизина (10%), вторая фракция целевой сополимер и третья гомополимер дофамина (5%).

Для определения состава сополимера его подвергают кислотному гидролизу в избытке 6 н. HCl (32 ч, 110°C). Количество лизина, рассчитанного в молях, оказалось равным количеству взятого дофамина. Таким образом, можно считать, что молярное соотношение лизина и дофамина равно 50:50, что соответствует соотношению производных лизина и дофамина, введенных в реакцию сополимеризации. Найденное соотношение мономерных звеньев подтверждено данными элементного анализа и спектрофотометрическим определением дофамина по реакции Паули на волне 520 нм по результату цветной реакции с сульфаниловой кислотой.

Из второй реакции сополимера отгоняют растворитель в вакууме, остаток переосаждают из раствора метанола в безводный эфир. Остаток отделяют центрифугированием и обрабатывают 10 мл 4-6 н.раствора HBr в ледяной уксусной кислоте с добавкой 0,5 мл безводного бензола в течение 24 ч при комнатной температуре.

Целевой продукт трижды переосаждают из метанольного раствора в эфир. Остаток

0,32 г.

Молекулярную массу определяют гель-фильтрацией на сефадексе Ж-75 (колонка калибрована стандартами фирмы "Сигма"). Найденная мол.масса составляет 3000-6000.

ИК-спектры вещества характеризуются полосами в области 3400-3200 см<sup>-1</sup>, соответствующими валентным колебаниям NH<sub>2</sub>-групп, в области 1654 см<sup>-1</sup>, соответствующей уретановой группе, в области 1715 см<sup>-1</sup> карбонильной группе, 1602 см<sup>-1</sup> фенольному остатку.

Определение гемодинамического действия синтезированных сополимеров проводились в ЛенНИИ кардиологии Минздрава РСФСР. За 1-2 дня до проведения исследований крысам под общим наркозом вводили полиэтиленовые катетеры в бедренную артерию и вену для регистрации артериального давления и введения испытуемых веществ.

Эксперименты выполняли в период полного восстановления поведенческой активности животных при отсутствии послеоперационных осложнений.

Исследуемые сополимеры вводили внутривенно в дозах 2-5 мг/кг (в расчете на действующее начало) пяти наркотизированным (уретан, 800 мг/кг, и оксibuтират натрия, 800 мг/кг) и девяти ненаркотизированным крысам.

Исходный уровень артериального давления (АД) составляет 100 мм рт.ст. Данные по изменению АД представлены в табл. 2.

Найденное действие предлагаемых сополимеров было подтверждено исследованием влияния сополимеров на сосуды микроциркуляторного русла кроликов. Кроликам давали наркоз (нембутал из расчета 40 мг/кг). Через небольшой разрез передней брюшной стенки извлекали петлю тонкой кишки, которую помещали в термостатируемую ячейку с растворами Рингера-Локка с температурой 38°C, таким образом, чтобы брызжейка легла на световод, находящийся в центре ячейки.

С помощью телевизионного микроскопа ТМ-2 изображение проектируется на экран видеоконтрольного устройства. Диаметр исследуемых микрососудов измеряют методом расщепления телевизионного изображения. Получаемый аналоговый сигнал обрабатывают на ПЭВМ Искра-226 (60-е исполнение).

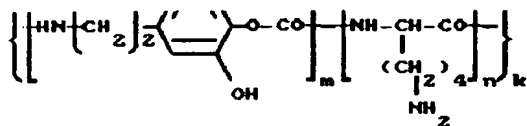
Исследуемые сополимеры наносили с помощью микроинъектора непосредственно в микрососуды. В качестве контроля изучали действия дофамина (ДА).

Действие всех соединений исследовали на 48-50 сосудах 3-7 животных. Статистически достоверные данные представлены в табл.3. (оптимальная доза 0,2 мг или 0,2 · 10<sup>-6</sup> моль/л).

**П р и м е р ы 2-3.** Получение сополимеров осуществляют по методике примера 1. Свойства приведены в табл. 1, 2 и 3.

### Формула изобретения:

1. Статистические сополимеры формулы



с мол.м. 2000-6500, где  $m+n+1+1+1+3$ ,  
в качестве низкотоксичных веществ,  
обладающих пролонгированным  
гипотензивным действием.

2. Способ получения статистических  
сополимеров взаимодействием в  
ограническом растворителе производного  
L-лизина с производным дофамина и

кислотой, отличающийся тем, что с целью  
снижения токсичности при сохранении  
продолжительного гипотензивного эффекта,  
в качестве исходных реагентов используют  
N-карбоксиянгидрид- $\Sigma$ -Z-L лизина и карбонат  
дофамина, взятые в мольном соотношении 1  
1 31, взаимодействие проводят в присутствии  
эквимольного карбоната дофамина  
количества триэтиламина и обработку  
продуктов реакции осуществляют 4-6 н.  
раствором НВч в ледяной уксусной кислоте  
при комнатной температуре в течение суток.

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

-4-

Таблица 1

Пример	Молярное соотношение лизина и дофамина	Выход сополимера, %	Характеристика сополимера		
			п:т, аминокислотный анализ	спектрофотометрия	молекулярная масса
1	1:1	24	0,50:0,05 (1,0:1,0)	0,52:0,48 (1,08:1,0)	$(3-6) \cdot 10^3$
2	2:1	26	0,66:0,34 (2,0:1,0)	0,68:0,32 (2,1:1,0)	$(2-6) \cdot 10^3$
3	3:1	26	0,75:0,25 (3,0:1,0)	0,77:0,23 (3,3:1,0)	$(3-6,6) \cdot 10^3$

Таблица 2

Пример	Соединение (т:п)	Действие на изолированные микрососуды			
		Действие	Интервал времени от момента введения		% изменения
			начало, с	конец, мин	
1	Предлагаемый сополимер (1:1)	+	30 с	4 мин	9-43
2	То же (2:1)	+	45 с	5 мин	11-53
3	— (3:1)	+	60 с	6 мин	11-53
4	Дофамин	—	Сразу	2-3 мин	18-39

Примечание. (-) – сужение, (+) – расширение.

15

Таблица 3

Пример	Соединение (т:п)	Доза, мг/кг	Гипотензия		ЛД <sub>50</sub> , мг/кг
			изменение АД, %	продолжительность, мин	
1	Предлагаемый сополимер (1:1)	2-5	От -35 до -46	180-240	140
2	То же (2:1)	2-5	От -18 до -27	90-120	74

Пример	Соединение (m:n)	Доза, мг/кг	Гипотензия		ЛД <sub>50</sub> , мг/кг
			изменение АД, %	продолжи- тельность, мин	
3	-- (3:1)	2-5	От -21 до -32 + 37	70-90	37
4	Дофамин	5		2-3	—
5	Статистический сопо- лимер L-лизин- L-глутамин к-ты с 2% ДА	5	-46	360-420	12
6	Дофамин, иммобили- зованный на альде- гиддекстрани	0,4	-50	60	—
7	Фентоламин	0,1	-11	20	—
8	Пентамин	1	-27	45	—

П р и м е ч а н и я. 1. Токсичность соединений определяют по стандартным методикам, т.е. при внутрибрюшинном введении мышам и последующем наблюдении в течение 14 дней. Расчет ЛД<sub>50</sub> проводят по Беренсу.

2. Декстран, являясь полимером бактериального происхождения, неоднороден по молекулярной массе (ММ), при получении альдегиддекстранов возникают дополнительные осложнения при выделении фракций определенного состава ММ; производные декстрана медленней, чем полимеры аминокислотного состава, биodeградируют (последние аналогичны белкам и легко разрушаются ферментами организма).

Numbered by Dialog

statistic copolymers as low-toxic substances with hypotensive activity - obtd. by interaction of derivatives of lysin and dopamine in organic solvent  
Patent Assignee: AS USSR HIGH MOL WT CPDS INST; EVOLUTIONARY PHYSIOLOGY INST; LENGDCARDIOLOGY INST  
Inventors: KHARINA M A; NADEZHDINA L B; VLASOV G P

Patent Family

Patent Number	Kind	Date	Application Number	Kind	Date	Week	Type
SU 1690368	A1	19950820	SU 4757924	A	19890720	199616	B

Priority Applications (Number Kind Date): SU 4757924 A ( 19890720)

Patent Details

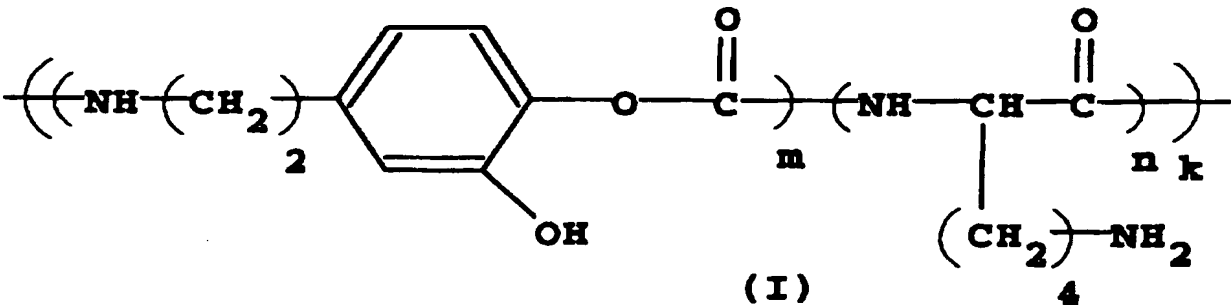
Patent	Kind	Language	Page	Main IPC	Filing Notes
SU 1690368	A1		4	C08G-069/10	

Abstract:  
SU 1690368 A

The copolymers have formula (I). m:n = 1:1-1:3, and molecular mass 2000-6500 (k is not defined). The copolymers are obtd. by interaction in organic solvent of N-carboxyanhydride-S-Z-L-lysine and carbonate of dopamine in the molar ratio 1-3:1 in triethylamine in equimolar amount to carbonate of dopamine; the reaction prods. are processed in 4-6 N soln. IBr in concentrated acetic acid at room temp. in time of days. The copolymers have an LD50 value of 37-140 mg/kg, and in dose 2-5 mg/kg reduce arterial pressure by 21-46 % with hypotensive activity lasting for 70-240 min.

USE - The statistical copolymers based on lysine and dopamine are used in biochemistry as low-toxic substances with prolonged hypotensive activity.

dwg.0/0



**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning  
Operations and is not part of the Official Record**

**BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ BLACK BORDERS
- ☐ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☒ FADED TEXT OR DRAWING
- ☐ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☒ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☒ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☐ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: \_\_\_\_\_

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.**